

(51)Int-CL <sup>5</sup>	識別記号	P I
C 0 7 D 471/04	1 0 2	C 0 7 D 471/04
A 6 1 K 31/435	AAE	A 6 1 K 31/435
31/505	AAB	31/505
	AAK	AAK
	AAM	AAM

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-142620	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成10年(1998)5月25日	(72)発明者	中里 篤郎 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	熊谷 利仁 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	大久保 武利 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造
			最終頁に続く

## (54)【発明の名称】 アリールテトラヒドロピリジン誘導体

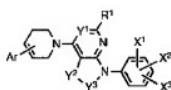
## (57)【要約】

【課題】 CRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ病、不安症、アルツハイマー病、バーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効な化合物を提供すること。

## 【解決手段】式

## 【化5】

モルホリノ基を示し、Y<sup>1</sup>はN又はC(R<sup>2</sup>)（式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、Y<sup>2</sup>—Y<sup>3</sup>はN=N、N=C(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>4</sup>)—CO又はC(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>6</sup>)（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なるて水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す。]で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

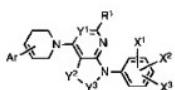


[式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なるて水素原子、ハログン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピベリジノ基又は

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化1】



【式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハログン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基又はモルホリノ基を示し、Y<sup>1</sup>はN又はC(R<sup>2</sup>)（式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、Y<sup>2</sup>—Y<sup>3</sup>はN=N、N=C(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>4</sup>)—CO又はC(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>6</sup>)（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す。】で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、バーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり（Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987）、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている（Cell Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinology, 113, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995）。CRFは視床下部-下垂体-副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する2つの経路がある（in CorticotropinReleasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990）。下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると両ラットで不安様症状（Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990）が惹起される。すなわち、CRFは視床下部-下垂体-副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

【0003】CRFが関与した疾患は1991年Owens及びNemeroffの総説（Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991）にまとめられている。すなわち、うつ症、不

安症、アルツハイマー病、バーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近はてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されている（Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997）ことより、CRF受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤として有用である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、バーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

【0005】

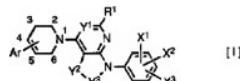
【課題を解決するための手段】本発明者らはアリールテトラヒドロピリジン誘導体について観察検討した結果、CRF受容体に高い親和性を示すアリールテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】以下、本発明を説明する。

【0007】本発明は、下記式【1】

【0008】

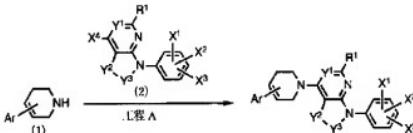
【化2】



【0009】【式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハログン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基又はモルホリノ基を示し、Y<sup>1</sup>はN又はC(R<sup>2</sup>)（式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、Y<sup>2</sup>—Y<sup>3</sup>はN=N、N=C(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>4</sup>)—CO又はC(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>6</sup>)（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す。】で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0010】本発明において、Arの置換位置は4位又は5位である。置換フェニル基はハログン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、トリフルオロメチル基から任意に選択された1～3個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロ

エニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基などである。低級アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、ブロピル基、イソブロピル基、ブチル基、イソブチル基、ベンチル基、イソベンチル基などである。低級アルキアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基の1個又は2個で置換されたアルキルアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ブロピルアミノ基、ジブロピルアミノ基、イソブロピルアミノ基などである。ハログン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。低級アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、ブロボキシ基、イソブロボキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソベンチルオキシ基などである。



【0014】工程A：4-*アリールー*-1, 2, 3, 6-テトラヒドロビリジン誘導体（1）をハロゲン化ヘテロ環誘導体（2）と塩基の存在下又は非存在化、不活性溶媒中反応させて、本発明化合物である誘導体（3）を得る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、ビリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム*tert*-ブトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソブ

ル。低級アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ブロピルチオ基、イソブロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ベンチルチオ基、イソベンチルチオ基などである。

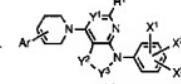
【0015】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの核酸との塩、酢酸、シウ酸、乳酸、酒石酸、スマール酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタヌスルホン酸などの有機酸との塩などである。

### 【0012】

【発明の実施の形態】式〔1〕の化合物は、以下の工程A～工程Fによって製造することができる（以下の反応式中、Ar、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及びY<sup>3</sup>は前記と同意義であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異なって炭素数1～5のアルキル基を示すか、又は隣接する炭素原子と共に1, 2-エチレンジオキシ基又は1, 3-ブロビレンジオキシ基を示し、R<sup>7</sup>OとR<sup>8</sup>Oの結合位置は共に4位又は5位の同一炭素であり、X<sup>4</sup>は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X<sup>5</sup>は水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。）

### 【0013】

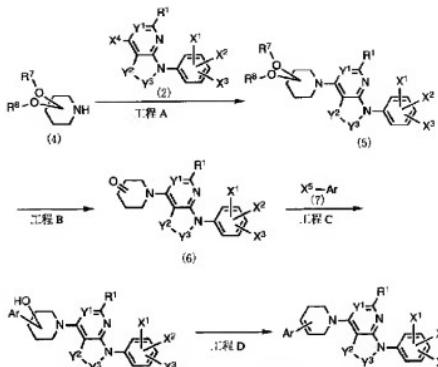
#### 【化3】



ロビルアミド等の金属アミド類、メチルマグネシウムプロマイド等のグリニヤール試験類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソブロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。

### 【0015】

#### 【化4】



【0016】ケタール誘導体(5)は&ロゲン化ヘテロ環誘導体(2)とビペリジン誘導体(4)を原料として、前記の工程Aと同様にして得られる。

【0017】工程B：ケタール誘導体(5)は不活性溶媒中、酸と処理することによってケトン誘導体(6)を与える。ここで不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソブロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタニンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塗酸等の有機酸類を用いる。活性体とは、アルコール誘導体(8)の水酸基のスルホニル化誘導体又はアシリル化誘導体、又はアルコール誘導体(8)の水酸基をハロゲン原子で置換したハロゲン置換誘導体を示す。そして、これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタニンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、例えばp-トルエンスルホン酸ビリジニウム等の酸類とアミン類の塩等である。

【0018】工程C：ケトン誘導体(6)を、アリール誘導体(7)と金属性試薬から得られるアリール金属試薬と不活性溶媒中で反応させてアルコール化合物(8)を得る。ここで金属性試薬とは、例えばマグネシウム、リチウム等の金属、例えばn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウム化合物等である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類等である。

【0019】工程D：アルコール誘導体(8)を酸性条件下脱水するか、又はアルコールを活性体に変換後、塩基性条件下反応することによって本発明化合物(3)を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活

性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソブロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタニンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塗酸等の有機酸類を用いる。活性体とは、アルコール誘導体(8)の水酸基のスルホニル化誘導体又はアシリル化誘導体、又はアルコール誘導体(8)の水酸基をハロゲン原子で置換したハロゲン置換誘導体を示す。そして、これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソブロピルアミド等の金属アミド類等を用い、例えばメタニンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類、例えばアセチルクロライド等の有機カルボニルクロライド、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸無水物、例えば塩化スルホニルニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化剤等を反応し得られる。塩基性条件下とは、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等

のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシリレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハログン化物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウニデン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を作用させることを示す。

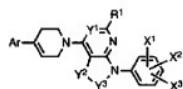
#### 【0020】

【発明の効果】本発明により、CRF受容体に高い親和性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳腫瘍、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

#### 【0021】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

表1\*\*



Com.	Ar	R¹	X¹	X²	X³	Y¹	Y²-Y³	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
1-01	4-F-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	161.5-163.0 (Ac OEt)
1-02	3-F-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	167.5-168.5 (Ac OEt)
1-03	4-Cl-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	164.5-166.0 (Ac OEt)
1-04	3-Cl-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	154.5-156.0 (Ac OEt)
1-05	2-Me-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	181.5-182.5 (Ac OEt)
1-06	4-F-P	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH	166.5-167.0 (CHCl-Hex)
1-07	4-Cl-P	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH	159.5-160.0 (CHCl-Hex)
1-08	Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH	アモルフス*
1-09	3-F-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO	155.5-157.0 (Ac OEt-Hex)
1-10	4-Cl-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO	161.0-162.5 (Ac OEt-Hex)
1-11	3-F-Ph	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=N	114.5-116.0 (Ac OEt-Hex)
1-12	4-Cl-P	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=N	162.5-163.0 (CHCl-Hex)
1-13	3-F-P	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	CMe=CMe	162.0-163.0 (Ac OEt)
1-14	4-Cl-P	Me	2-Me	4-Me	6-Me	N	CMe=CMe	172.0-173.0 (iPE)
1-15	3-F-P	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	CMe=CMe	アモルフス**
1-16	4-Cl-P	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	CMe=CMe	173.0-174.0 (Ac OEt)
1-17	4-Cl-P	Me	2-Me	4-Me	6-Me	CH	CH=CH	アモルフス**

#### 【0025】

#### 【0022】実施例1

6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリンの合成  
6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリン 2.04 mg と 4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 2.12 mg にジイソプロピルエチルアミン 4.2 m l を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=8:1~6:1)にて精製し、酢酸エチルにて再結晶し、6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリン 2.35 mgを得た。

【0023】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

#### 【0024】

【表1】

#### 【表2】

## 表1(略)

\*1: (表1中の表記について) C o m . N o . = 化合物番号。R e c r y . S o l . = 再結晶溶媒。H e x = エヘキサン。I P E = ジソプロピルエーテル。

\*2: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1. 30 (6 H, d,  $J = 6, 8 \text{ Hz}$ ), 2. 56 (3 H, s), 2. 70 - 2. 83 (2 H, m), 2. 98 (1 H, sept,  $J = 6, 8 \text{ Hz}$ ), 4. 50 - 4. 68 (2 H, m), 4. 83 - 4. 98 (2 H, m), 6. 19 - 6. 28 (1 H, m), 7. 20 - 7. 49 (7 H, m), 7. 61 (1 H, d,  $J = 2, 0 \text{ Hz}$ ), 7. 83 (1 H, s).

FABMS  $m/z$ : 488 (M + 1)

\*3: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1. 32 (6 H, d,  $J = 6, 9 \text{ Hz}$ ), 2. 05 (3 H, s), 2. 32 (3 H, s), 2. 43 (3 H, s), 2. 53 (3 H, s), 2. 70 - 2. 85 (2 H, m), 2. 99 (1 H, sept,  $J = 6, 9 \text{ Hz}$ ), 3. 63 - 3. 93 (2 H, m), 4. 16 - 4. 28 (2 H, m), 6. 24 - 6. 34 (1 H, m), 6. 89 - 7. 40 (7 H, m).

FABMS  $m/z$ : 501 (M + 1)

\*4: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1. 93 (6 H, s), 2. 33 (3 H, s), 2. 47 (3 H, s), 2. 70 - 2. 83 (2 H, m), 3. 87 (2 H, t,  $J = 5, 6 \text{ Hz}$ ), 4. 14 - 4. 24 (2 H, m), 6. 19 - 6. 26 (1 H, m), 6. 35 (1 H, s), 6. 68 (1 H, d,  $J = 3, 7 \text{ Hz}$ ), 6. 89 (1 H, d,  $J = 3, 7 \text{ Hz}$ ), 6. 95 (1 H, s), 6. 97 (1 H, s), 7. 25 - 7. 44 (4 H, m).

【0026】実施例2<sup>5</sup>  $m/z$ : 441 (M<sup>+</sup>)

2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリンの合成  
(1) N-t-ブトキシカルボニル-3-オキソビペリジン1.7.50 gのテトラヒドロフラン900 mlの溶液を、o-ブロモトルエン18.03 gとマグネシウム2.35 gからテトラヒドロフラン900 ml中で調製したグリニヤール試薬の溶液に氷冷下滴下した。室温で1時間搅拌後、氷冷した反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液1000 mlを滴下した。この反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=8:1)にて精製し、N-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ビペリジン9.68 gを得た。

【0027】(2) N-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ビペリジン5.9

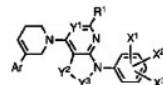
0mgを1, 4-ジオキサン0.84 mlに溶解し、塗塩酸8.4 mlを滴下し、室温で1夜搅拌後更に3時間加热還流した後、反応液を減圧下濃縮した。

【0028】この残渣に6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリン2.00 mgとジソプロピルエチルアミン5.0 mlを加え、加热還流下1時間搅拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=8:1)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶化し、2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)ブリン2.43 mgを得た。

【0029】本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表2に記した。

## 【0030】

【表3】

表2<sup>6</sup>

C o m . N o .	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup> -Y <sup>3</sup>	m. p. (°C) (R e c r y . S o l .)
2-01	4-F-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	135.0-135.5 (Ac OEt-Hex)
2-02	2-Me-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N=CH	150.0-150.5 (Ac OEt-Hex)
2-03	4-F-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO	131.0-132.0 (Ac OEt-Hex)
2-04	2-Me-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO	163.5-164.5 (Ac OEt-Hex)
2-05	2-Me-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	N-N	81.0-82.5 (Ac OEt-Hex)
2-06	2-Me-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	CMe-CMe	119.5-120.5 (Ac OEt-Hex)
2-07	2-Me-P h	Me	2-Me S	4-i-Pr	H	N	CMe-CMe	133.0-134.0 (Ac OEt-Hex)

\*1: (表2中の表記について) C o m . N o . = 化合物番号。R e c r y . S o l . = 再結晶溶媒。H e x = ヘキサン。  
\*2: (表2中の表記について) C o m . N o . = 化合物番号。R e c r y . S o l . = 再結晶溶媒。H e x = ヘキサン。

【0031】試験例 [CRF受容体結合実験]  
受容体標品としてラット前頭皮質膜を用いた。<sup>125</sup>I標識リガンドとして<sup>125</sup>I-CRFを用いた。<sup>125</sup>I標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行

受容体標品の調製: ラット前頭皮質を1.0 mM Mg C<sub>l</sub><sub>2</sub>及び2 mM EDTAを含む5.0 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.0)でホモジナイズし、4.8000 gで遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。

沈渣を10 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM EDTA、0.1%ウシ血清アルブミン及び100カリクレインユニット/mIアプロチニンを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH7.0)に懸濁し、膜標品とした。

【0032】CRF受容体結合実験：膜標品(0.3 mgタンパク質/mI)、<sup>125</sup>I-CRF(0.2 nM)及び被験薬を、25°Cで2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリエチレンミンで処理したガラスフィルター(GF/C)に吸引通過し、ガラスフィルターを0.01% Triton X-100を含むリン酸緩衝化生理食塙水で3度洗浄した。洗浄後、滤紙の放射能をガンマカウンターにて測定した。

【0033】1 μM CRF存在下で反応を行った時の

結合量を、<sup>125</sup>I-CRFの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度(0.2 nM)の<sup>125</sup>I-CRFと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から<sup>125</sup>I-CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度(I<sub>C50</sub>)を求めた。

【0034】その結果、I<sub>C50</sub>値が500 nM以下を示す化合物としては1-01、1-02、1-03、1-04、1-06、1-07、1-08、1-11(以上表1中)、2-01、2-02、2-04、2-05、2-06(以上表2中)などがある。また、代表的化合物としては2-02を挙げることができ、そのI<sub>C50</sub>値は20.19 nMであった。

---

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/505	ABA	A 6 1 K 31/505 ABA
	ABE	ABE
	ABN	ABN
	ABU	ABU
	ACJ	ACJ
	ADR	ADR
	AED	AED
C 0 7 D 487/04	1 4 0	C 0 7 D 487/04 1 4 0
	1 4 4	1 4 4
	1 4 6	1 4 6

(72)発明者 片岡 弘美  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一雪  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内